

Title	褐色細胞腫の臨床的検討：血圧コントロールを中心に
Author(s)	野瀬, 清孝; 山口, 孝則; 蓮井, 良浩; 長田, 幸夫
Citation	泌尿器科紀要 (1996), 42(11): 835-839
Issue Date	1996-11
URL	http://hdl.handle.net/2433/115856
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

褐色細胞腫の臨床的検討

—血圧コントロールを中心に—

宮崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 長田幸夫教授)

野瀬 清孝, 山口 孝則, 蓮井 良浩, 長田 幸夫

CLINICAL MANAGEMENT OF HYPERTENSION
IN PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA

Kiyotaka NOSE, Takanori YAMAGUCHI, Yoshihiro HASUI and Yukio OSADA

From the Department of Urology, Miyazaki Medical College

Surgical treatment of 18 tumors in 17 patients with pheochromocytoma, containing unsynchronous bilateral adrenal tumors, was performed at our department between 1978 and 1995. As an index of management of hypertension before and after surgery, maximum systolic blood pressure except critical region (more than mean + 2 SD) was used in this study. As an index of control of blood pressure during surgery, the difference between maximum and minimum systolic blood pressure during palpating tumor was also adopted. The index before surgery was closely correlated with the index in surgery ($R=0.646$, $P=0.0038$); maximum systolic blood pressure before surgery was a useful index forecasting the variation of blood pressure in surgery. The management of blood pressure before surgery was the most difficult in the group with sustained hypertension with superimposed paroxysms. After surgery, 2 patients without hypertension before surgery had hypotension, 2 others remained hypertensive and the others had normal blood pressure. Our findings indicated that the index of management of hypertension before surgery used in this study was a simple, noninvasive and important marker for variation of blood pressure in surgery.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 835-839, 1996)

Key words: Pheochromocytoma, Blood pressure, Hypertension

緒 言

褐色細胞腫はクロム親和性組織から発生する腫瘍で、カテコールアミン (以下 CA) を過剰に産生・分泌することにより、高血圧をはじめとして多彩な臨床症状を呈する疾患である。近年は腫瘍径と部位、高血圧や合併症の程度によっては褐色細胞腫にも腹腔鏡の適応が広がってきており¹⁾、術中の血圧変動を術前に予測することはいっそう重要となってきた。今回われわれは当科で経験した褐色細胞腫の17例18手術について血圧コントロールを中心に検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1977年11月から1995年12月までに当科で経験した褐色細胞腫の17例 (男性8例, 女性9例) 18手術を対象とした。年齢は15歳から78歳で平均43歳であった。腫瘍部位は左副腎が6例, 右副腎が5例, 両側副腎が2例 (同時性1例, 13年後に再発した異時性1例), 異所性が4例 (単発3例, 同時性多発1例) であった。複数回手術したもののうち異時性両側例は2手術, 同時性多発例は主腫瘍摘除術のみを集計した。高血圧の

型, 術前術後や術中の血圧の経過について retrospective に検討した。基礎的データを Table 1 に示す。高血圧の型は発作型, 持続型, 発作併発持続型の3型に分類した²⁾。入院中の血圧は原則として1日3回以上測定した。術前の降圧剤投与下における血圧の指標は術前5日間の期間の収縮期圧の測定値から標準偏差の2倍以上の値をはずれ値として棄却後, 収縮期圧の変動域の最高値とした (Fig. 1A)。術中の血圧コントロールの指標は腫瘍中心静脈結紮時の典型的血圧下降前の30分間の腫瘍剥離中の収縮期圧の変動幅とした (Fig. 1B)。退院時の指標は退院直前の5日間を観察期間とし術前の指標と同様に定めた。術前術後の観察期間中の指標が160 mmHg 以上のものを高血圧, 140以上160 mmHg 未満を境界領域, 140 mmHg 未満を正常とし, 観察期間中に測定回数の90%以上の収縮期圧の値が100 mmHg 未満のものを低血圧とした。術前術中の降圧剤と昇圧剤の種類と投与量および投与期間は特にプロトコールは設定せず症例ごとに適切量を決定した。なお, 高血圧のない症例も terazosin 1 mg または prazosin 1 mg を投与し術前輸血は全例施行しなかった。術前のおもな使用降圧剤とその

Table 1. Characteristics of pheochromocytoma in this study

Sex	male; 8, female; 9
Age	range; 15-78, mean 43
Catecholamines	
epinephrine in serum	mean \pm SD; 311.4 ± 493.1 pg/ml
norepinephrine in serum	mean \pm SD; $4,473.7 \pm 3,575.1$ pg/ml
epinephrine in urine	mean \pm SD; 84.6 ± 159.8 μ g/day
norepinephrine in urine	mean \pm SD; $1,055.2 \pm 913.8$ μ g/day
	epinephrine-dominant 2, norepinephrine-dominant 16
Surgery	
approach	lateral 8, transabdominal 10
anesthesia	GO-enflurane + epi 4, GO-sevoflurane + epi 4, GO-isoflurane + epi 4, GO-fluothane + epi 2, GO-fluothane 1, GO-neuroleptanalgesia 2, GO + epi 1
operative time	mean \pm SD; 197 ± 72 min
bleeding	mean \pm SD; 930 ± 738 ml
Tumor	
diameter	mean \pm SD; 6.1 ± 2.4 cm, range; 1-11 cm
weight	mean \pm SD; 108.2 ± 119.8 g, range 7-385 g

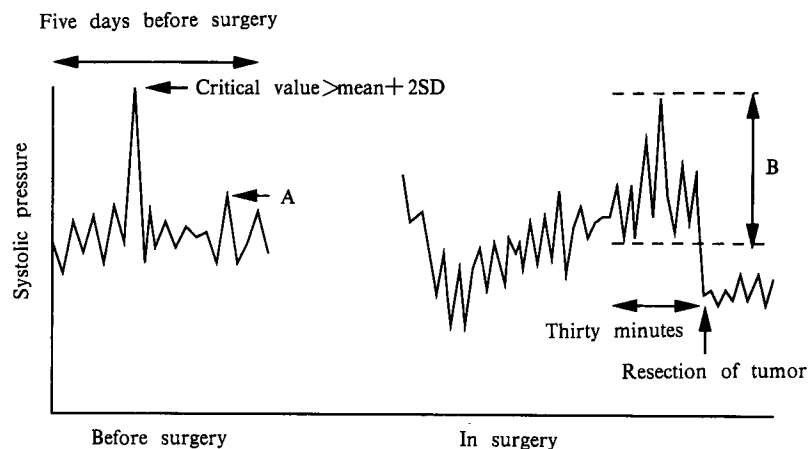
GO; N₂O + O₂, epi; epidural

Fig. 1. Index of blood pressure before and in surgery. Index before surgery: Point A is maximum systolic pressure except critical region. Index in surgery: Range B is difference between maximum and minimum systolic pressure.

投与量は propranolol (20~40 mg), prazosin (1~12 mg), bunazosin (1.5 mg), nicardipine (40~80 mg), metoprolol (120 mg), doxazosin (2~4 mg), labetalol (150 mg), nifedipine (40 mg), terazosin (1 mg), atenolol (50 mg) であった。検定は t 検定を用いた。

結 果

高血圧は16例（異時性を2例とす）に認められ、発作型が8例、持続型が5例、発作併発持続型が3例で無症候型が2例であった。

高血圧の型と術前の降圧剤投与下の血圧との関係を検討した (Fig. 2)。持続型と発作型の収縮期圧の最高値の平均はそれぞれ 173 mmHg と 145 mmHg で持続型は発作型よりも有意に高く ($P < 0.05$)、持続型は

発作型に比べ血圧コントロールが困難であった。また、持続型より発作併発持続型の血圧がさらに高く ($P < 0.005$)、血圧のコントロールが困難であった。

腫瘍剥離中の血圧変動幅と術前の収縮期圧を検討すると有意な正の相関 ($P = 0.0038$, 相関係数 $R = 0.646$) を認め (Fig. 3)、術前の収縮期圧が高いほど腫瘍剥離中の血圧変動が激しかった。なお、多発例では娘腫瘍摘出時には典型的な血圧降下はなく、主腫瘍摘出時のみ典型的な血圧降下を認めた。

Phentolamine test は4例に施行されいずれも陽性反応をしめし、clonidine test は4例に施行されいずれも CA の抑制を認めなかった。これらの負荷テスト。術前の血中尿中 CA 濃度、CA の優位型、術式、手術時間、出血量および腫瘍の大きさと腫瘍剥離中血圧変動幅と有意な相関は認められなかった。麻酔法の

うち fluothane 麻酔で血圧の変動幅が小さい傾向がみられた (Fig. 3, symbols; □, ■).

治療前後の経過を検討した. 内科的治療前に高血圧を呈した16例のうち7例は降圧剤によるコントロール

は不良であったが術後退院時高血圧を呈していたのは2例のみであった. このうち1例は術前と同量の降圧剤投与を余儀なくされた. また, 術前高血圧を呈しなかった2例は腫瘍を摘出後典型的に血圧が下降し, 退

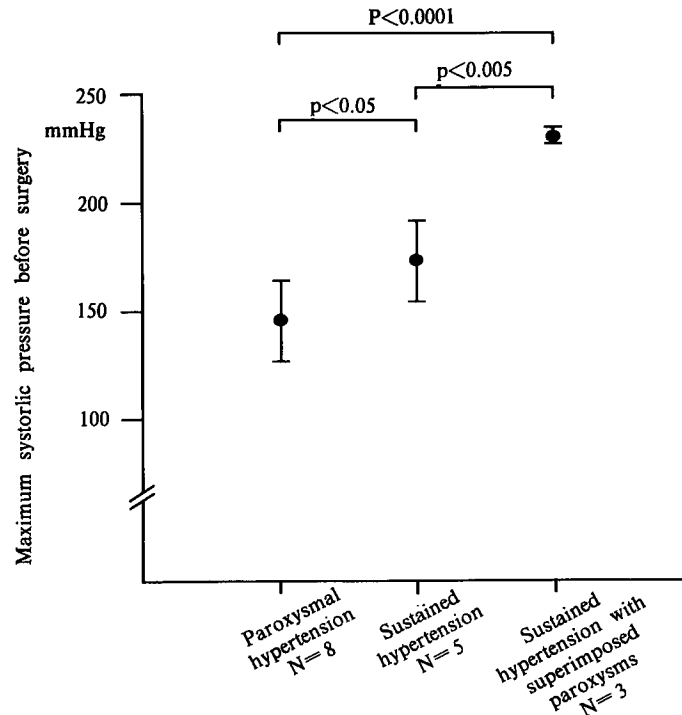


Fig. 2. Blood pressure before surgery and type of hypertension. Point A in Fig. 1 is used for index of blood pressure before surgery. Blood pressure is the most difficult to control in sustained hypertension with superimposed paroxysms and easiest in paroxysmal hypertension.

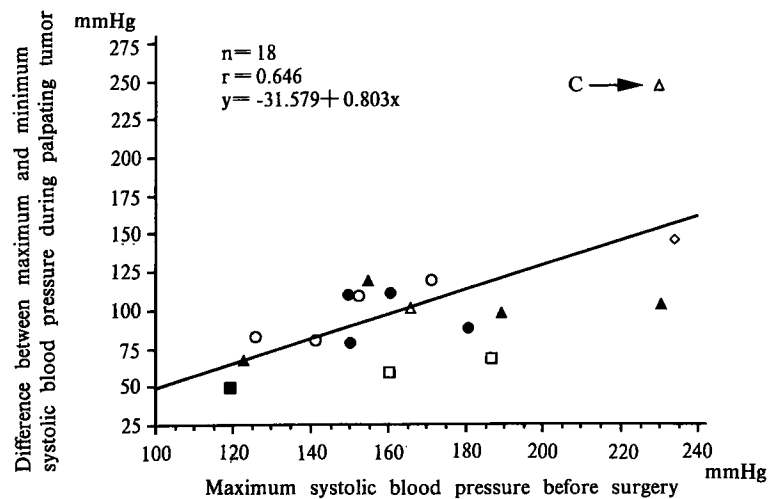


Fig. 3. Blood pressure before and in surgery. Point A and range B in Fig. 1 are used for index of blood pressure before and during surgery. The index before surgery was closely correlated with the index during surgery. Patient C (arrow) was most difficult to control blood pressure. anesthesia: ▲; GO-enflurane + epi, ●; GO-sevoflurane + epi, ○; GO-isoflurane + epi, □; GO-fluothane + epi, ■; GO-fluothane, △; GO-neuroleptanalgesia, ◇; GO + epi

院時低血圧となった。

考 察

褐色細胞腫は CA 過剰により、血管が収縮し高血圧が生じ、循環動態は不安定である。また、麻酔管理も容易ではなくニカルジピンやニトログリセリンの持続静注^{3,4)}、あるいは血液吸着の併用⁵⁾など様々な麻酔管理が検討されている。術前に腹腔鏡を含めた手術法や麻酔管理法を決定するうえで術前の血圧コントロール状態から術中の血圧変動を推測することは重要である。褐色細胞腫の診断や術前の血圧コントロールの評価として、phentolamine test⁶⁾や clonidine test^{7,8)}が有用とされている。しかし、若干危険性のある test であるためコントロール不良例など再検要症例でも頻回な再検はさげたい。そこでわれわれはいかなる症例でも適用しやすく簡便で侵襲のない評価方法として収縮期血圧のみで評価する方法を考案した。

高血圧の診断は通常、ときをかえて測定した3回以上の随時血圧によるが、褐色細胞腫の血圧は発作的に上昇することが多く、術前の指標としては収縮期血圧の変動域の最高値を用いた (Fig. 1A)。このうち特殊要因による血圧の上昇を除外するため平均値から標準偏差の2倍以上高いものをはずれ値として棄却した。

術中もっとも血圧が不安定でコントロール困難なのは腫瘍剝離中である。腫瘍剝離中の平均血圧ならびに緩徐な変化は麻酔法、麻酔深度、薬剤に影響されるが急激な血圧変動は腫瘍剝離による物理的刺激によるものが主と思われる。したがって、術中の血圧コントロールの指標として腫瘍剝離中の血圧の変動幅を用いる (Fig. 1B) ことにより麻酔法や術式などの影響が最小限になるとと思われる。この腫瘍剝離中の血圧変動幅は執刀医の熟練度に影響されると推測されるが、麻酔記録による検討では熟練度による差は血圧変動幅より、腫瘍剝離時間と腫瘍の刺激回数にあらわれる傾向にあり、執刀医の熟練度はあまり影響ないと思われる。

薬剤や麻酔など多様な条件下においても術前収縮期血圧の最高値は術中腫瘍剝離中の血圧変動と有意な正の相関 ($P=0.0038$, $R=0.646$) を示しており、術中の血圧コントロールが容易か困難かのよい指標になると思われた。はずれ値を棄却しなくとも $P=0.0131$ と有意差は認められるが $R=0.596$ となっており、はずれ値を棄却した方が有用と思われた。

われわれの用いた指標の欠点は内分泌学的データに基づいていないこと、各症例の薬剤や麻酔などの条件が統一されていないことがあげられる。しかし、それはいずれの症例でも適用しやすく、同じ症例でも任意の期間が指標になりうるという利点でもある。また、発作的に血圧上昇する症例では継続して血圧を評価す

る必要があり、この点でわれわれの指標は理にかなっている。負荷試験が数時間の状態の評価であるのに対し、われわれの指標は5日間にわたる状態の評価であり、この点、従来の負荷試験とは術前評価法としては異なる意義があると思われた。

術前の降圧剤投与下の血圧状態をみると発作併発持続型が最も血圧コントロール困難で降圧剤の大量投与が必要であった。逆に発作型が少量の降圧剤で最もコントロールが容易であった。したがって術前血圧コントロールという観点からは高血圧の分類は発作型と持続型の2型に分類する⁹⁾より発作併発持続型を加えた3型²⁾の方が有用と思われた。

術前の血中尿中 CA と術前術中の血圧指標と相関はなかった。この理由として採血するときの症例の状態が一定していないことや CA の過剰分泌による CA 受容体の down regulation^{10,11)} などが影響していることが考えられた。

吸入麻酔薬のうち fluothane は褐色細胞腫では術中刺激に関する CA 分泌が抑制されるものの不整脈を生じやすい^{12,13)}として現在ではほとんど使用されていない。われわれの症例では集計初期の3例に対し fluothane 麻酔が施行されていたが危険な不整脈は生じず、血圧変動幅は小さい傾向にあった (Fig. 3, symbols; □, ■)。Enflurane, isoflurane は褐色細胞腫の麻酔で不整脈が生じにくく^{12,14)}、sevoflurane は CA に対する心筋刺激伝達系の感受性を高めず、isoflurane よりもさらに不整脈を起こしにくい¹⁵⁾。また、硬膜外麻酔を併用することにより、腫瘍操作時の血中 CA の上昇が抑制されるとされている¹⁶⁾。われわれの症例も enflurane, isoflurane や sevoflurane が主体となっており最近の全症例に硬膜外麻酔が併用されていた。われわれの集計では enflurane ならびに isoflurane と sevoflurane とで血圧変動幅に有意差は認めなかった。

腫瘍剝離中の血圧変動が 250 mmHg (110~360 mg) と術中コントロールが困難であった症例は (Fig. 3C) 1982年の症例で術前は発作併発持続型の高血圧を呈し、術前は prazosin 12 mg, 術中は propranolol phentolamine を中心に投与されていた。術前は収縮期血圧の変動が 140~230 mmHg であり、もっと十分な期間と量の降圧剤を使用すべきものと反省させられた。

高血圧を示さない褐色細胞腫は約10%である^{2,17)}。われわれの集計では術前に高血圧を呈しなかったものは2例であった。そのうち1例は昼間血圧は正常であったが夜間血圧が上昇傾向にあり、もう1例は低血圧発作にて発見されたものであった。いずれも術前の α -blocker にて血圧コントロール良好であった。腫瘍剝離中の血圧変動幅はいずれも 80 mmHg であり、

腫瘍摘出時の典型的な血圧降下もみられた。術後はむしろ低血圧となった。村山ら¹⁸⁾は無症候性褐色細胞腫の原因として 1) CA の分泌機構異常, 2) 不活性化 CA の分泌, 3) 腫瘍内外での CA 不活化亢進, 4) CA に対する血管反応性の変化, 5) CA 抑制物質の分泌をあげているが三枝ら¹⁹⁾はそれぞれの機序単独では説明不十分であり, 種々の現象が組み合わさって無症候という状態が生じているとしている。本症 2 例も血中 CA は高く, 腫瘍剥離の血圧変動も比較的軽度ながら認め, 腫瘍摘除後の血圧の低下。ならびに術前に比べ術後の血圧が有意に低く ($P<0.05$), CA による血圧上昇作用があったと思われた。本症 2 例では村山ら¹⁸⁾や三枝ら¹⁹⁾の機序のみでは説明不十分と思われ, CA による血圧上昇作用があるが高血圧をきたさない原因の一つとして本態性低血圧が基礎にある場合もあるものと思われた。

結 語

褐色細胞腫の 17 例 18 手術について臨床的検討を加え, 以下の結果をえた。

- 1) 術前 5 日間の収縮期血圧の最高値は腫瘍剥離中の血圧変動幅と有意な正の相関を示した。
- 2) 降圧剤投与下では発作併発持続型, 持続型, 発作型の順に血圧コントロールが不良であった。
- 3) 無症候性褐色細胞腫の原因の一つに本態性低血圧が基礎にある場合があると考えられた。

本論文の趣旨は第 7 回内分泌外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 影山慎二, 伊原博行, 栗田 豊, ほか: 検診で偶然発見された無症候性副腎褐色細胞腫の 1 例。一腹腔鏡下副腎摘出術による一治験例— 日内分泌会誌 **69**: 1076-1082, 1993
- 2) Scott HW Jr, Oates JA, Nies AS, et al.: Pheochromocytoma: present diagnosis and management. *Ann Surg* **183**: 587-593, 1976
- 3) 田中 悟, 宮部雅幸, 関 純彦, ほか: 持続硬膜外麻酔とセボフルレン麻酔を用いた褐色細胞腫の麻酔管理。麻酔 **40**: 1261-1264, 1991
- 4) 讃岐美智義, 弓削孟文, 佐藤鴨芳, ほか: 副腎褐色細胞腫摘出術中の麻酔管理。麻酔 **42**: 1674-1679, 1993
- 5) 打田和宏, 阿部富彌: 褐色細胞腫摘出術中の循環動態変動に対する direct hemoperfusion の効果。日臨 **50** 増刊: 364-369, 1992
- 6) Nakada T, Kubota Y, Sasagawa I, et al.: Phentolamine test for operative complications of pheochromocytoma: its prognostic importance. *Int J Urol* **1**: 17-22, 1994
- 7) Bravo EL and Gifford RW Jr: Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* **311**: 1298-1303, 1984
- 8) Gifford RW Jr, Manger WM and Bravo EL: Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* **23**: 387-404, 1994
- 9) 三論 誠, 小原信夫, 松本哲夫, ほか: 褐色細胞腫の 1 例。泌尿紀要 **26**: 835-844, 1980
- 10) Wilson SK: Peripheral alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors in three models of hypertension in rats: an in vitro autoradiography study. *J Pharmacol Exp Ther* **256**: 801-810, 1991
- 11) Lefkowitz RJ: Clinical physiology of adrenergic receptor regulation. *Am J Physiol* **243**: E43-E47, 1982
- 12) Hull CJ: Pheochromocytoma, Diagnosis, pre-operative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth* **58**: 1453-1468, 1986
- 13) Stoelting RK and Dierdorf SF: Endocrine disease. In *Anesthesia and co-existing disease*. Edited by Stoelting RK and Dierdorf SF 3rd ed., pp. 339-373, Churchill Livingstone, New York, 1993
- 14) Desmonts JM and Marty J: Anesthetic management of patients with pheochromocytoma. *Br J Anaesth* **56**: 781-789, 1984
- 15) Imamura S and Ikeda K: Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J Anesth* **1**: 62-68, 1987
- 16) Cousins MJ and Rubin RB: The intraoperative management of pheochromocytoma with total epidural sympathetic blockade. *Br J Anaesth* **46**: 78-81, 1974
- 17) Van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, et al.: Pheochromocytoma: current status and changing trends. *Surgery* **91**: 367-373, 1982
- 18) 村山耕子, 川井絃一, 葛谷信明, ほか: 高血圧を示さなかった褐色細胞腫の 1 例。ホルモンと臨 **34** (増刊号): 306-309, 1987
- 19) 三枝道尚, 橋本英昭, 宇埜 智, ほか: 無症候性褐色細胞腫の 2 例。西日泌尿 **55**: 880-883, 1993

(Received on March 28, 1996)
(Accepted on July 9, 1996)